

# Обґрунтування вибору гормонотерапії раку яєчників

О.А. Міхановський, Ю.В. Харченко

ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», м. Харків, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

**ОБґРУНТУВАННЯ.** Гормонозалежність раку яєчників залишається дискусійним питанням у сучасній онкогінекології. Його вирішення дасть змогу не лише уточнити патогенез розвитку та прогноз раку яєчників, а й обґрунтувати показання до проведення гормональної терапії як компонента комплексного лікування.

**МЕТА.** Вивчити досвід вітчизняних і закордонних фахівців стосовно патогенетичного обґрунтування призначення гормонотерапії хворим на рак яєчників та її ефективність.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Узагальнення й аналіз наукових публікацій на тему дослідження.

**РЕЗУЛЬТАТИ.** Підсумовано дані стосовно патогенетичного обґрунтування призначення гормонотерапії, а також ефективності антиестрогенів та інгібіторів ароматази при лікуванні первинного раку яєчників і рецидивів захворювання.

**ВИСНОВКИ.** На сьогодні не розроблені показання для призначення та критерії застосування гормональної терапії в комплексному лікуванні хворих на рак яєчників. Досі залишається відкритим питання про достовірність прогностичних чинників перебігу захворювання з урахуванням гормонального рецепторного статусу раку яєчників.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** рак яєчників, рецептори естрогену та прогестерону, антиестрогени, інгібітори ароматази.

## Justification of the choice of hormone therapy for ovarian cancer

A.A. Mikhanovskyi, Yu.V. Kharchenko

SI "Institute of Medical Radiology and Oncology named after S.P. Grygoriev of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Conflict of interest: none

**BACKGROUND.** Hormonal dependence of ovarian cancer remains a debatable issue in modern oncogynecology. Its decision will allow not only to clarify the pathogenesis of the development of ovarian cancer, its prognosis, but also to substantiate the indications for hormone therapy as a component of complex treatment.

**OBJECTIVE.** To study the experience of domestic and foreign specialists regarding the pathogenetic rationale for prescribing hormone therapy to patients with ovarian cancer and its effectiveness.

**MATERIALS AND METHODS.** Generalization and analysis of scientific publications on the research topic.

**RESULTS.** The article summarizes data on the pathogenetic rationale for the appointment of hormone therapy, as well as the effectiveness of antiestrogens and aromatase inhibitors in the treatment of primary ovarian cancer and recurrences of the disease.

**CONCLUSIONS.** To date, indications for the appointment and criteria for the use of hormone therapy in the complex treatment of ovarian cancer are not developed. The question of the reliability of the factors of the disease prognosis, taking into account the hormonal receptor status of ovarian cancer, remains open.

**KEY WORDS:** ovarian cancer, estrogen and progesterone receptors, antiestrogens, aromatase inhibitors.

### Вступ

Злоякісні пухлини яєчників (ЗПЯ) займають одне з провідних місць у світовій статистиці онкологічної захворюваності та смертності жінок. Рак яєчників (РЯ) є однією з найагресивніших злоякісних пухлин жіночої репродуктивної системи. Висока смертність пацієнок із РЯ зумовлена пізньою діагностикою, що тягне за собою поганий прогноз для цієї групи хворих і низьку ефективність терапії [1].

Лікування хворих на РЯ посідає особливе місце в практичній медицині та потребує пильної уваги онкологів. Важливе значення для прогнозу РЯ має стратегія лікування. Загально визнаним є комбінований метод, що поєднує хірургічне втручання та поліхіміотерапію. У деяких випадках також застосовують радіотерапію.

Незважаючи на вдосконалення методик хірургічного лікування та застосування сучасних схем хіміотерапії, віддалені результати лікування хворих із поширеним РЯ залишаються незадовільними. Рецидиви захворювання є основною проблемою за найпоширеніших стадій. Лише 10-15 % пацієнок із рецидивом можна вилікувати. Друга лінія хіміотерапії рідко сприяє збільшенню виживання, тоді як токсичність, асоційована з хіміотерапією, може знизити якість життя пацієнок [2]. Тому дуже важливо шукати альтернативу – менш токсичну терапію з метою збільшення виживання та покращення якості життя цієї когорти хворих.

**Мета дослідження** – вивчити досвід вітчизняних і закордонних фахівців стосовно патогенетичного обґрунтування призначення гормонотерапії (ГТ) хворим на РЯ та її ефективність.

**Матеріали та методи** – узагальнення й аналіз наукових публікацій на тему дослідження.

### Результати та їх обговорення

Останніми роками завдяки активності фармацевтичних фірм, що розробляють дорогі хіміотерапевтичні препарати, зацікавленість онкогінекологів зосередилася, головним чином, на випробуванні нових цитостатиків і схем хіміотерапії. Статті, що присвячені ГТ РЯ та поєднанню її з хіміотерапією, майже зникли зі сторінок спеціалізованих видань.

Питання щодо застосування гормональних препаратів у лікуванні РЯ не є новим. Вивченню гормонального рецепторного статусу тканини яєчників присвячено роботи багатьох вітчизняних і зарубіжних учених. Іще в 1970-1980 роках проводили дослідження з вивчення гормональної залежності ЗПЯ, котрі згодом незаслужено відійшли на другий план у зв'язку з появою нових ефективних хіміопрепаратів і активністю фармацевтичних фірм у цьому напрямі. Водночас гормонозалежність РЯ залишається дискусійним питанням у сучасній онкогінекології. Його вирішення дасть змогу не лише уточнити патогенез розвитку та прогноз РЯ, а й обґрунтувати показання до ГТ як компонента комплексного лікування.

Естрогени пов'язані з патогенезом і зростанням трьох найчастіших видів раку в жінок – молочної залози, ендометрія та яєчників [3]. В етіології та патогенезі гормонозалежних пухлин жіночої репродуктивної системи можна виділити три основні чинники: ендокринно-обмінні порушення, генетичні й етнічні чинники, канцерогенні впливи,

які реалізуються на тлі наявності перших двох. Патогенез раку ендометрія (РЕ), РЯ та раку молочної залози (РМЗ) є подібним. До відмінностей слід віднести неоднакову частоту гормонозалежних і автономних варіантів. При цьому критеріям гормонозалежності найбільше відповідають РМЗ і РЕ, тоді як РЯ відрізняється винятковим гістогенетичним розмаїттям: висока частота автономних форм може бути одним із пояснень агресивності цього захворювання [4].

Приблизно 90 % усіх РЯ походять від яєчного епітелію. Хоча точна етіологія оваріального раку залишається незрозумілою, очевидно, що естрогени відіграють важливу роль. За даними літератури, в етіології та патогенезі РЯ обговорюється роль великої кількості овуляцій, що призводить до посиленої проліферації яєчничкового поверхневого епітелію, який заповнює дефекти в місцях розриву фолікулів. Отже, число овуляторних циклів протягом життя може бути індикатором ризику виникнення РЯ [5].

Експериментальні й епідеміологічні дані підтверджують, що естрогени та прогестерон залучені до канцерогенезу при РЯ. Дані зарубіжних авторів указують на те, що естрогени спричиняють злоякісну трансформацію поверхневого епітелію яєчників, тоді як прогестерон забезпечує захисний ефект від розвитку РЯ [6].

Епітеліальні клітини органів репродуктивної системи містять цитоплазматичні та ядерні рецептори для кожного з гормонів, що впливають на їх розмноження, диференціювання та функції. Якщо в процесі малігнізації гормональні рецептори зберігаються, то зростання та функціонування такої пухлини можуть регулюватися гормонами. Утім, до присутності рецепторів естрадіолу (ER) і прогестерону (PR) у клітинах раку молочної залози, ендометрія та яєчників, яка завжди означає їхню чутливість до ГТ [7], можуть залучатися й інші механізми. Гіперекспресія ароматази в епітеліальних клітинах у жінок у постменопаузі може бути пов'язана з високою активністю локального синтезу естрогенів, таким чином роблячи епітеліальні клітини сприйнятливими до канцерогенних факторів і злоякісної трансформації [8]. Тканина РЯ складається з клітин різних типів – епітеліальних і стромальних. Який саме тип клітин залучений до синтезу локальних естрогенів, залишається спірним.

Ключовим ферментом біосинтезу естрогену є ароматаза, інгібування якої зумовлює ефективне пригнічення продукції естрогенів в організмі. Конверсія андрогенів в естрогени на периферії є основним джерелом естрогенів у жінок постменопаузального віку. Істотним фактором у цьому процесі є ароматаза, яка в нормі присутня в яєчниках, плаценті, м'язах, кістках, периферичній жировій тканині. Існує думка, що внутрішньопухлинні естрогени, які утворюються шляхом *in situ* ароматизації, можуть функціонувати як автокринні ростиові та мітогенні фактори, котрі прискорюють проліферацію ракових клітин незалежно від циркулюювальних естрогенів. Із того, що локальна продукція естрогенів може відігравати роль у розвитку РЯ, випливає, що ароматаза може також мати значення, сприяючи цій продукції. Частота експресії ароматази при РЯ коливається від 33 до 81 % [3, 9-13].

У жінок до настання менопаузи найвищий рівень ароматази реєструється в клітинах гранулози яєчників, тоді як у період менопаузи основною її локалізацією стає жирова

тканина. Потенційну роль екстраоваріальної ароматази у фізіології людини та патології було визначено вже в 1960-ті роки. Проведені дослідження демонструють, що рівень конверсії андростендіону плазми в естрон у людини збільшується зі ступенем виразності ожиріння та віком [14]. Це саме дослідження виявило значущість екстраоваріальних тканин (жирової та шкіри) в походженні естрогенів у жінок постменопаузального віку. Утворення позагонадних естрогенів корелює з надмірною масою тіла в жінок як у пре-, так і в постменопаузі, й може відзначитися 10-разове посилення цього процесу в пацієток у постменопаузі, що страждають на ожиріння [14]. Таке збільшення рівня естрогенів, асоційоване з надмірною масою тіла та віком, призводить до збільшення ризику виникнення гіперплазії ендометрія та раку [3]. Естрогени чинять свій стимулювальний ефект переважно через ER, які присутні в тканині 38-60 % усіх випадків РЯ. Низький рівень експресії асоційований із початковою стадією захворювання, вищим диференціюванням пухлини та сприятливішим прогнозом. Ендометріодні та серозні пухлини експресують високі рівні ER на відміну від муцинозних і світлоклітинних [15].

Аналіз активності ароматази та її експресії може бути корисним для визначення підгруп пацієток із РЯ, в яких терапія інгібіторами ароматази (IA) може бути ефективною [16]. Більшість доступних даних літератури підтверджує відсутність взаємозв'язку між активністю ароматази та рівнем естрогенових рецепторів. Проте одна дослідницька група опублікувала дані про наявність зворотної залежності між активністю ароматази та рівнем ER- $\alpha$ . Інші автори показали наявність кореляції між активністю ароматази та рівнем PR і відсутність кореляції між активністю ароматази та рівнем андрогенових рецепторів [3].

Причина таких відмінностей у зв'язку між активністю ароматази та трьома вищезазначеними гормональними рецепторами залишається нез'ясованою. Крім того, відсутні дані щодо наявності достовірної кореляції між експресією ароматази та гістотипом, ступенем злоякісності пухлини та виживанням пацієток. Утім, ендометріодний РЯ має тенденцію до вищої експресії ароматази, що підтверджується даними про більшу ефективність терапії в цієї групи пацієток, аніж у хворих з іншими гістологічними варіантами оваріального раку [16]. Відтоді як було показано взаємозв'язок РЯ й ендометріозу та з урахуванням того, що активність ароматази вважається важливою при ендометріозі, ароматазна експресія при РЯ також може бути мішенню терапії в певних груп пацієток [17].

На підставі отриманих даних про рецепторний статус РЯ L. Ayadia, S. Chaabounia, A. Khabira (2010) висувають дві гіпотези залежності прогнозу захворювання від гормонального рецепторного статусу пухлинної тканини: чутливі до естрогену пухлинні клітини ефективно відновлюють ДНК й уникають апоптозу, індукуючи клональний розподіл і стійкість до лікарської терапії; прогестерон зумовлює клітинну диференціацію й апоптоз пухлинних клітин, пригнічує синтез ДНК і клітинний розподіл [18].

Приблизно 90 % граничних пухлин експресують ER [17]. Проліферативний ефект естрогенів продемонстровано в різних ER-позитивних лініях клітин РЯ та на моделях,

що підтримуються на експериментальних тваринах. Естрогени чинять свою дію через ER-незалежний шлях, але його реалізація може бути опосередкована ER-залежним шляхом і адуктами метаболітів естрогенів із ДНК [5]. Згідно з недавніми дослідженнями існують 2 типи ER: ER- $\alpha$  та ER- $\beta$ , що кодуються різними генами. Вони мають схожу будову, але протилежний (антипроліферативний і пропроліферативний) ефект на нормальний епітелій яєчників і пухлинний ріст [19].

У яєчниках без патології [20], яєчниковому епітелії [21], доброякісних пухлинах переважає форма ER- $\beta$ , тоді як у разі РЯ домінують ER- $\alpha$ . Відомо, що індукувальний ефект естрогенів на пухлинний ріст здійснюється переважно через ER- $\alpha$  [22] і що зв'язування естрогенів з ER може збільшувати або пригнічувати транскрипцію багатьох естрогеночутливих генів [23]. Серед естрогеночутливих генів або протеїнів, що визначаються в епітелії яєчників або раку, виділяють PR, катепсин D [24], c-тус [25], фібулін-1 [26], Bcl-2 [27], езрин [6], hTERT (людська теломераза зворотна транскриптаза) [28] та деякі інші. Ці естроген-регульовані протеїни відіграють важливу роль у проліферації пухлинних клітин, рухливості, інвазії та метастазуванні [19]. Передбачається, що механізм естроген-індукованого канцерогенезу здійснюється не лише через ER. Класичні естрогени та їхні метаболіти можуть безпосередньо ушкоджувати ДНК. Окрім цього, вони здатні спричиняти анеуплоїдію [29]. Дію естрогенів через ER-незалежний шлях продемонстровано при РМЗ [5] та РЕ [30].

За даними S.M. Ho, пухлинна тканина яєчників у 86 % випадків забарвлювалася позитивно для ER, у 50 % – для PR, у 45 % – для обох рецепторів. ER- $\alpha$  виявлено в 97 % серозних карцином яєчників, у 100 % – ендометріодних, у 70 % – муцинозних. При цьому ER- $\alpha$  не знайдено в жодному зі зразків нормальної тканини яєчників. Однак ER- $\beta$  відзначено в 39 % здорової тканини яєчників, у 41 % – серозної аденокарциноми, в 30 % – муцинозної, в 75 % – ендометріодної. Водночас PR в однаковому співвідношенні виявлено як у нормальній, так і в злоякісній тканині яєчників [31].

A. Kauppila, A. Bergqvist і співавтори й A. Vierikko на підставі своїх спостережень показали, що зразки нормальної тканини яєчників, із доброякісною та злоякісною пухлиною містили всі рецептори стероїдних гормонів. При цьому відсоток ER<sup>+</sup> у злоякісній ПЯ виявився вищим, аніж у доброякісній, і відповідав рівню ER у нормальній тканині яєчників, а для PR і рецепторів до тестостерону (TR) відзначали зворотне співвідношення [32].

Таким даним суперечать результати досліджень M. Galli та B.K. Кондратюка, в яких зазначено, що ER і PR одночасно присутні в 44 % ЗПЯ й не виявлені в жодному зі зразків доброякісної пухлини [33].

Л.С. Бассалик на підставі даних своїх досліджень стверджує, що ER і PR з однаковою частотою виявлялися як у злоякісних, так і в доброякісних ПЯ, тоді як рецептори до андрогенів у доброякісних пухлинах виявлялися в 15 разів частіше, ніж у злоякісних [32].

M. Quinn і співавтори й A. García-Velasco та співавтори у своїх роботах показали, що найвищий рівень стероїдних гормонів (СГ) мають серозні епітеліальні ПЯ [34].

Вміст СГ при епітеліальному РЯ, за даними P. Schwarts і співавторів та H. Cafflez, не залежить від стадії захворювання, віку пацієнтів і радикальності операції. Ці дані підтверджують, що розподіл і рівні ER, PR у ПЯ достовірно не відрізняються у хворих репродуктивного віку та в менопаузі [32].

Проте С.М. Карташов (2003) у своїх спостереженнях продемонстрував, що частка ER<sup>+</sup> PR<sup>+</sup> у ЗПЯ в жінок менопаузального періоду становила 52,2 %, тоді як у доброякісних ПЯ – 28,6 %. Для ER – PR<sup>+</sup> пухлинних тканин відзначали зворотну кореляцію – 29,2 та 37,5 % відповідно. Аналогічну кореляцію реєстрували в жінок репродуктивного періоду: частка ER<sup>+</sup> PR<sup>+</sup> у ЗПЯ становила 27,5 %, а в доброякісних ПЯ – 25,0 %. Автор, досліджуючи рецепторний статус ПЯ в різні вікові періоди хворих, дійшов висновку, що в менопаузі частіше трапляються рецептор-негативні (ER<sup>-</sup> PR<sup>-</sup>) як доброякісні, так і злоякісні пухлини [35].

Тим часом результати досліджень у групі з 205 хворих на РЯ виявили клінічні та морфологічні ознаки гормональної активності в менопаузі в 68 % хворих на ендометрію і у 21 % хворих на серозну цистаденокарциному яєчників. Визначення ER і PR у пухлині в 146 пацієток з епітеліальними злоякісними новоутвореннями яєчників показало високий відсоток потенційно гормонозалежних пухлин [32].

У дослідженнях Л.Г. Бучинської, Н.П. Юрченко показано залежність рівня СГ від ступеня диференціації пухлинної тканини яєчників: високодиференційовані пухлини мають високі рівні ER і PR, що дає змогу цей тип РЯ розглядати як потенційно найчутливіший до ГТ. Низькодиференційовані ПЯ відрізняються низькими рівнями ER і PR. Утім, частота рецептор-позитивних випадків ПЯ у хворих цієї групи може достовірно не відрізнятися від такої в пацієток із високим ступенем диференціації ПЯ. Автори роблять висновок, що коли в процесі пухлинного росту злоякісні клітини мають тенденцію до зниження ступеня диференціації, то це проявляється не переходом пухлинних клітин із рецептор-позитивних у рецептор-негативні, а зниженням рівня експресії СГ і, відповідно, зниженням гормонозалежності. Зважаючи на отримані дані, дослідники припускають, що й низькодиференційовані ПЯ можуть мати певну чутливість до гормонального впливу. Це узгоджується з результатами досліджень, у яких такі гормонозалежні пухлини, як рак грудної залози, в певних ситуаціях позитивно реагують на ГТ за мінімальних рівнів ER і PR у пухлинних клітинах [36].

Залежність вмісту ER і PR від ступеня диференціації ЗПЯ вивчали A. Vierikko та співавтори й L. Ayadía та співавтори, але вони не знайшли достовірного зв'язку між гістологічним типом пухлини, ступенем її диференціації та рівнем рецепторів гормонів. Утім, дослідники спостерігали вищу ефективність хіміотерапії у хворих на РЯ, пухлини яких мали високі рівні PR і TR [18, 32].

Деякі вчені стверджують, що виражена експресія ER у ЗПЯ є чинником високого ризику розвитку рецидиву, а виявлення PR слід оцінювати як чинник сприятливого прогнозу в жінок із РЯ. Автори наголошують, що прогресування РЯ (до 6 місяців) характерне для пацієток із гіперестрогенією, тоді як розвиток рецидиву захворювання в пізніші

терміни відбувається на тлі пригнічення гормональної активності [32].

Геть інші результати досліджень наводять A. Burges і співавтори (2010): кращий прогноз спостерігали у хворих з ER<sup>+</sup> серозним епітеліальним РЯ, і при зниженні рівня ER у пухлинній тканині виживаність хворих знижувалася [37]. Такі дані підтверджуються дослідженнями A. Halon і співавторів (2011), у яких відзначено низьку виживаність і короткий безрецидивний період у пацієток із пухлиною низького рецепторного статусу за ER- $\alpha$ , а також сприятливий прогноз – із PR<sup>+</sup> ЗПЯ [38].

Цікаві результати отримано при вивченні гормонального рецепторного статусу ПЯ N. Liu, X. Wang, X. Sheng (2012). Учені виділили тип епітеліального РЯ, в якому були відсутні ER, PR і HER2neu, – «потрійний негативний тип РЯ». Було доведено, що цей епітеліальний РЯ має агресивний перебіг і несприятливий прогноз, він подібний до «потрійного негативного» раку грудної залози, який негативно відповідає на терапію [39].

Наведені вище дані обґрунтовують можливість застосування гормональних препаратів у лікуванні хворих на РЯ. Особливо зацікавлюють препарати, які показали високу самостійну здатність пригнічувати ріст колоній пухлинних клітин у культурі тканин.

Оскільки RE є потенційними прогностичними маркерами, певні підтипи пухлини, які експресують RE, можуть бути чутливішими до лікування ІА. ІА блокують синтез естрогенів завдяки інгібувальному ефекту на конверсію андрогенів в естрогени, тоді як тамоксифен конкурентно зв'язується з цитоплазматичними ER, але також може діяти через ER-незалежний шлях, сприяючи пригнічення поділу клітини, що забезпечує регресію пухлинних клітин та їх загибель [40]. Побічні ефекти ІА в більшості випадків помірні та добре переносимі. Найчастішими є припливи, стомлюваність і артралгія [41]. Рідше трапляються нудота, блювання, диспепсія, висипання на шкірі, збільшення маси тіла, переломи [42].

У зв'язку з тим, що в пацієток із рецидивним РЯ ІА можуть мати терапевтичне значення, важливо виділити групу чутливих до них пацієток.

В Україні й інших країнах проведено низку нерандомізованих досліджень, у ході яких хворим із прогресивним і хіміорезистентним РЯ, а також ослабленим пацієткам із поширеним пухлинним процесом емпірично призначали ГТ (тамоксифен, гозерелін, екземестан). Середня тривалість періоду до прогресування захворювання становила 4-6 місяців. Призначення ГТ разом із хіміотерапією хворим на поширений РЯ дало змогу достовірно збільшити в 1,5 раза дворічну виживаність таких пацієток. Кращий прогноз був у хворих на РЯ, які отримали комбінацію платини з прогестероном у першій лінії терапії. З викладеного випливає, що призначення ГТ синтетичними прогестинами й антиестрогенами разом із хіміотерапією на основі препаратів платини може поліпшити результати лікування хворих на РЯ. Особливо актуальним це є стосовно хворих на ендометріюідні пухлини, для котрих, на думку дослідників, ГТ є обов'язковим компонентом комплексного лікування.

У проведених клінічних дослідженнях також було продемонстровано протипухлинний ефект ГТ за рецидиву РЯ.

Монотерапія летрозолом проводилася в 5 дослідженнях. Ступінь відповіді варіював від 0 до 35,7 %, стабілізація досягалася у 20-42 % випадків [43]. А. Bowman і співавтори [44] вперше вивчали ступінь відповіді хворих на рецидив РЯ на летрозол (2,5 мг на добу): з 50 пацієнтів згідно з критеріями Міжнародного протиракового союзу (IUCS) повної та часткової відповіді не було відзначено, стабілізація спостерігалася у 20 % хворих. J.F. Smyth (2007) у своєму нерандомізованому дослідженні показав позитивний лікувальний ефект летрозолу, який призначали хворим із рецидивним РЯ з ER<sup>+</sup> пухлиною. Період до прогресування захворювання становив понад 8 місяців, у деяких пацієнток загальна виживаність перевищила 3 роки [45].

У другій фазі дослідження летрозолу при граничному РЯ або з низьким ступенем злякисності пухлин було показано, що з 13 оцінених пацієнток за даними радіологічного дослідження стабілізація відзначалася в 5 (38,5 %), рівень відповіді – 0 %. При оцінці згідно з маркером СА-125 повна та часткова ремісія спостерігалася в 15,4 %, стабілізація – у 38,5 % [46].

Анастрозол вивчався у 2 дослідженнях. В одному з них за монотерапії анастрозолом (1 мг на добу) в 53 хворих із рецидивом РЯ виявлено часткову відповідь в 1,9 % випадків і стабілізацію хвороби – в 42 % [42]. У другому дослідженні комбінованої терапії анастрозолом та інгібітором EGFR гефітінібом у 23 пацієнток із рецидивом РЯ в 4,3 % випадків відзначалася повна відповідь і в 60,9 % – стабілізація [28]. Також стабілізацію захворювання при терапії екземестаном у 22 пацієнток із рецидивом РЯ відзначено в 36 % випадків [47].

За даними досліджень О.С. Дудніченка та співавторів (2001), гормональний рецепторний статус ПЯ змінюється при впливі хіміотерапії: у високодиференційованих пухлинах – знижується, в помірно- та низькодиференційованих має тенденцію до підвищення, а ПЯ з ER<sup>+</sup> і PR<sup>+</sup> чутливіші до хіміотерапії [48].

Результати проведених досліджень у Національному інституті раку продемонстрували, що у хворих на РЯ до лікування та через 24 місяці після його закінчення відзначалися відносна й абсолютна гіперестрогенемія та гіперандрогенемія на тлі вираженої абсолютної

гіпопрогестеронемії. У випадках із раннім рецидивом захворювання рівні естрогенів і тестостерону в сироватці крові підвищувалися на тлі зниження рівня фолікулостимулювального гормону та підвищення рівня лютеїнізувального. Було показано, що такі зміни не лише зумовлені наявністю пухлини в яєчниках (оскільки видалення останніх не ліквідує їх), а й мають патогенетичне значення в розвитку захворювання та його рецидивів [32].

За даними Н. Arias-Pulido та співавторів (2009), 5-річна виживаність хворих на РЯ залежно від гормонального рецепторного статусу пухлинної тканини становила: 83 % – при RE<sup>-</sup>/PR<sup>+</sup>, 79 % – RE<sup>+</sup>/PR, 61 % – RE<sup>+</sup>/PR<sup>+</sup> і 48 % – RE<sup>-</sup>/PR [49].

Національними стандартами США, що були переглянуті у 2011 році, рекомендовано застосування ГТ ІА у хворих із хіміорезистентними та рецидивними формами РЯ з відсутністю даних про гормональний рецепторний статус пухлин, а також ослабленим пацієнткам із поширеним пухлинним процесом.

### Висновки

У ході аналізу даних численних досліджень встановлено, що РЯ – гормонозалежна пухлина, що відкриває можливість впливу на пухлинні клітини гормональними препаратами. РЯ є хронічним захворюванням, яке потребує постійного лікування. ІА й антиестрогени ефективно застосовуються при лікуванні РМЗ, тоді як їхня роль у лікуванні РЯ залишається не до кінця вивченою. З огляду на хорошу переносимість і відсутність тяжких побічних ефектів ІА й антиестрогени можуть бути використані як раціональна терапія РЯ. Проте на сьогодні не розроблені показання для призначення та критерії застосування ГТ у комплексному лікуванні хворих на РЯ. Досі залишається відкритим питання про достовірність прогностичних чинників перебігу захворювання з урахуванням гормонального рецепторного статусу ЗПЯ.

Подальші дослідження потрібні для визначення ефективності комплексної терапії в пацієнток із різними типами пухлин, встановлення відмінностей між платинорезистентними та платиночутливими пухлинами. Усе викладене свідчить про необхідність продовження досліджень у цьому напрямі.

## Література

1. Tsai E.M., Wang S.C., Lee J.N., Hung M.C. Akt activation by estrogen in estrogen receptor-negative breast cancer cells. *Cancer Res.* 2001 Dec 1; 61 (23): 8390-2. PMID: 11731414.
2. Herzog T.J. Recurrent ovarian cancer: how important is it to treat to disease progression? *Clin. Cancer Res.* 2004 Nov 15; 10 (22): 7439-49. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0683. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0683.
3. Bulun S.E., Simpson E.R. Aromatase expression in women's cancers. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 630: 112-32. DOI: 10.1007/978-0-387-78818-0\_8. PMID: 18637488.
4. Berstein L.M., Tchernobrovkina A.E., Gamajunova V.B., Kovalevskij A.J., Vasilyev D.A., et al. Tumor estrogen content and clinico-morphological and endocrine features of endometrial cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2003 Apr; 129 (4): 245-9. DOI: 10.1007/s00432-003-0427-9. Epub 2003 Apr 15. PMID: 12695909.
5. Urmancheeva A.F., Meshkova I.E. Question of epidemiology and diagnostics of ovarian cancer. *Prac. Oncol.* 2000; 4: 7-13.
6. Song J., Fadiel A., Edusa V., Chen Z., So J., et al. Estradiol-induced ezrin overexpression in ovarian cancer: a new signaling domain for estrogen. *Cancer Lett.* 2005 Mar 18; 220 (1): 57-65. DOI: 10.1016/j.canlet.2004.04.024. PMID: 15737688.
7. Berstein L., Maximov S., Gershfeld E., Meshkova I., Gamajunova V., et al. Neoadjuvant therapy of endometrial cancer with the aromatase inhibitor letrozole: endocrine and clinical effects. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002 Nov 15; 105 (2): 161-5. DOI: 10.1016/s0301-2115(02)00147-1. PMID: 12381480.
8. Cunat S., Rabenoelina F., Daurès J.P., Katsaros D., Sasano H., et al. Aromatase expression in ovarian epithelial cancers. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005 Jan; 93 (1): 15-24. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2004.10.021. PMID: 15748828.
9. Kamat A., Mendelson C.R. Identification of the regulatory regions of the human aromatase P450 (CYP19) gene involved in placenta-specific expression. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2001 Dec; 79 (1-5): 173-80. DOI: 10.1016/s0960-0760(01)00156-x. PMID: 11850222.
10. Miller W.R. Aromatase inhibitors: mechanism of action and role in the treatment of breast cancer. *Semin. Oncol.* 2003; 30 (4) (suppl. 14): 3-11. DOI: 10.1016/S0093-7754(03)00302-6.
11. Sasano H., Sato S., Ito K., Yajima A., Nakamura J., et al. Effects of aromatase inhibitors on the pathobiology of the human breast, endometrial and ovarian carcinoma. *Endocr. Relat. Cancer.* 1999 Jun; 6 (2): 197-204. DOI: 10.1677/erc.00060197. PMID: 10731109.
12. Li Y.F., Hu W., Fu S.Q., Li J.D., Liu J.H., et al. Aromatase inhibitors in ovarian cancer: is there a role? *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2008 Jul-Aug; 18 (4): 600-14. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01075.x. Epub 2007 Sep 25. PMID: 17894799.
13. Labrie F. Intracrinology. *Mol. Cell Endocrinol.* 1991 Jul; 78 (3): 113-8. DOI: 10.1016/0303-7207(91)90116-a. PMID: 1838082.
14. Grodin J.M., Siiteri P.K., MacDonald P.C. Source of estrogen production in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1973 Feb; 36 (2): 207-14. DOI: 10.1210/jcem-36-2-207. PMID: 4688315.
15. Münstedt K., Steen J., Knauf A.G., Buch T., von Georgi R., et al. Steroid hormone receptors and long term survival in invasive ovarian cancer. *Cancer.* 2000 Oct 15; 89 (8): 1783-91. DOI: 10.1002/1097-0142(20001015)89:8<1783::aid-cnrcr19>3.0.co;2-d. PMID: 11042574.
16. Abu-Jawdeh G.M., Jacobs T.W., Niloff J., Cannistra S.A. Estrogen receptor expression is a common feature of ovarian borderline tumors. *Gynecol. Oncol.* 1996 Feb; 60 (2): 301-7. DOI: 10.1006/gyno.1996.0043. PMID: 8631556.
17. Bulun S.E., Lin Z., Imir G., Amin S., Demura M., et al. Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: from bench to treatment. *Pharmacol. Rev.* 2005 Sep; 57 (3): 359-83. DOI: 10.1124/pr.57.3.6. PMID: 16109840.
18. Ayadi L., Chaabouni S., Khabir A., Amouri H., Makni S., et al. Correlation between immunohistochemical biomarkers expression and prognosis of ovarian carcinomas in Tunisian patients. *World J. Oncol.* 2010 Jun; 1 (3): 118-128. DOI: 10.4021/wjon2010.06.213w. Epub 2010 May 19. PMID: 29147191; PMCID: PMC5649935.
19. Osborne C.K., Schiff R. Estrogen-receptor biology: continuing progress and therapeutic implications. *J. Clin. Oncol.* 2005 Mar 10; 23 (8): 1616-22. DOI: 10.1200/JCO.2005.10.036. PMID: 15755967.
20. Brandenberger A.W., Tee M.K., Lee J.Y., Chao V., Jaffe R.B. Tissue distribution of estrogen receptors alpha (ER-alpha) and beta (ER-beta) mRNA in the midgestational human fetus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997 Oct; 82 (10): 3509-12. DOI: 10.1210/jcem.82.10.4400. PMID: 9329394.
21. Hillier S.G., Anderson R.A., Williams A.R., Tetsuka M. Expression of oestrogen receptor alpha and beta in cultured human ovarian surface epithelial cells. *Mol. Hum. Reprod.* 1998 Aug; 4 (8): 811-5. DOI: 10.1093/molehr/4.8.811. PMID: 9733440.
22. Osborne C.K., Shou J., Massarweh S., Schiff R. Crosstalk between estrogen receptor and growth factor receptor pathways as a cause for endocrine therapy resistance in breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2005 Jan 15; 11 (2 Pt. 2): 865s-70s. PMID: 15701879.

## References

1. Tsai E.M., Wang S.C., Lee J.N., Hung M.C. Akt activation by estrogen in estrogen receptor-negative breast cancer cells. *Cancer Res.* 2001 Dec 1; 61 (23): 8390-2. PMID: 11731414.
2. Herzog T.J. Recurrent ovarian cancer: how important is it to treat to disease progression? *Clin. Cancer Res.* 2004 Nov 15; 10 (22): 7439-49. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0683. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0683.
3. Bulun S.E., Simpson E.R. Aromatase expression in women's cancers. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 630: 112-32. DOI: 10.1007/978-0-387-78818-0\_8. PMID: 18637488.
4. Berstein L.M., Tchernobrovkina A.E., Gamajunova V.B., Kovalevskij A.J., Vasilyev D.A., et al. Tumor estrogen content and clinico-morphological and endocrine features of endometrial cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2003 Apr; 129 (4): 245-9. DOI: 10.1007/s00432-003-0427-9. Epub 2003 Apr 15. PMID: 12695909.
5. Urmancheeva A.F., Meshkova I.E. Question of epidemiology and diagnostics of ovarian cancer. *Prac. Oncol.* 2000; 4: 7-13.
6. Song J., Fadiel A., Edusa V., Chen Z., So J., et al. Estradiol-induced ezrin overexpression in ovarian cancer: a new signaling domain for estrogen. *Cancer Lett.* 2005 Mar 18; 220 (1): 57-65. DOI: 10.1016/j.canlet.2004.04.024. PMID: 15737688.
7. Berstein L., Maximov S., Gershfeld E., Meshkova I., Gamajunova V., et al. Neoadjuvant therapy of endometrial cancer with the aromatase inhibitor letrozole: endocrine and clinical effects. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002 Nov 15; 105 (2): 161-5. DOI: 10.1016/s0301-2115(02)00147-1. PMID: 12381480.
8. Cunat S., Rabenoelina F., Daurès J.P., Katsaros D., Sasano H., et al. Aromatase expression in ovarian epithelial cancers. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005 Jan; 93 (1): 15-24. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2004.10.021. PMID: 15748828.
9. Kamat A., Mendelson C.R. Identification of the regulatory regions of the human aromatase P450 (CYP19) gene involved in placenta-specific expression. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2001 Dec; 79 (1-5): 173-80. DOI: 10.1016/s0960-0760(01)00156-x. PMID: 11850222.
10. Miller W.R. Aromatase inhibitors: mechanism of action and role in the treatment of breast cancer. *Semin. Oncol.* 2003; 30 (4) (suppl. 14): 3-11. DOI: 10.1016/S0093-7754(03)00302-6.
11. Sasano H., Sato S., Ito K., Yajima A., Nakamura J., et al. Effects of aromatase inhibitors on the pathobiology of the human breast, endometrial and ovarian carcinoma. *Endocr. Relat. Cancer.* 1999 Jun; 6 (2): 197-204. DOI: 10.1677/erc.00060197. PMID: 10731109.
12. Li Y.F., Hu W., Fu S.Q., Li J.D., Liu J.H., et al. Aromatase inhibitors in ovarian cancer: is there a role? *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2008 Jul-Aug; 18 (4): 600-14. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01075.x. Epub 2007 Sep 25. PMID: 17894799.
13. Labrie F. Intracrinology. *Mol. Cell Endocrinol.* 1991 Jul; 78 (3): 113-8. DOI: 10.1016/0303-7207(91)90116-a. PMID: 1838082.
14. Grodin J.M., Siiteri P.K., MacDonald P.C. Source of estrogen production in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1973 Feb; 36 (2): 207-14. DOI: 10.1210/jcem-36-2-207. PMID: 4688315.
15. Münstedt K., Steen J., Knauf A.G., Buch T., von Georgi R., et al. Steroid hormone receptors and long term survival in invasive ovarian cancer. *Cancer.* 2000 Oct 15; 89 (8): 1783-91. DOI: 10.1002/1097-0142(20001015)89:8<1783::aid-cnrcr19>3.0.co;2-d. PMID: 11042574.
16. Abu-Jawdeh G.M., Jacobs T.W., Niloff J., Cannistra S.A. Estrogen receptor expression is a common feature of ovarian borderline tumors. *Gynecol. Oncol.* 1996 Feb; 60 (2): 301-7. DOI: 10.1006/gyno.1996.0043. PMID: 8631556.
17. Bulun S.E., Lin Z., Imir G., Amin S., Demura M., et al. Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: from bench to treatment. *Pharmacol. Rev.* 2005 Sep; 57 (3): 359-83. DOI: 10.1124/pr.57.3.6. PMID: 16109840.
18. Ayadi L., Chaabouni S., Khabir A., Amouri H., Makni S., et al. Correlation between immunohistochemical biomarkers expression and prognosis of ovarian carcinomas in Tunisian patients. *World J. Oncol.* 2010 Jun; 1 (3): 118-128. DOI: 10.4021/wjon2010.06.213w. Epub 2010 May 19. PMID: 29147191; PMCID: PMC5649935.
19. Osborne C.K., Schiff R. Estrogen-receptor biology: continuing progress and therapeutic implications. *J. Clin. Oncol.* 2005 Mar 10; 23 (8): 1616-22. DOI: 10.1200/JCO.2005.10.036. PMID: 15755967.
20. Brandenberger A.W., Tee M.K., Lee J.Y., Chao V., Jaffe R.B. Tissue distribution of estrogen receptors alpha (ER-alpha) and beta (ER-beta) mRNA in the midgestational human fetus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997 Oct; 82 (10): 3509-12. DOI: 10.1210/jcem.82.10.4400. PMID: 9329394.
21. Hillier S.G., Anderson R.A., Williams A.R., Tetsuka M. Expression of oestrogen receptor alpha and beta in cultured human ovarian surface epithelial cells. *Mol. Hum. Reprod.* 1998 Aug; 4 (8): 811-5. DOI: 10.1093/molehr/4.8.811. PMID: 9733440.
22. Osborne C.K., Shou J., Massarweh S., Schiff R. Crosstalk between estrogen receptor and growth factor receptor pathways as a cause for endocrine therapy resistance in breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2005 Jan 15; 11 (2 Pt. 2): 865s-70s. PMID: 15701879.

23. O'Donnell A.J., Macleod K.G., Burns D.J., Smyth J.F., Langdon S.P. Estrogen receptor-alpha mediates gene expression changes and growth response in ovarian cancer cells exposed to estrogen. *Endocr. Relat. Cancer*. 2005 Dec; 12 (4): 851-66. DOI: 10.1677/erc.1.01039. PMID: 16322326.
24. Galtier-Dereure F., Capony F., Maudelonde T., Rochefort H. Estradiol stimulates cell growth and secretion of procathepsin D and a 120-kilodalton protein in the human ovarian cancer cell line BG-1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992 Dec; 75 (6): 1497-502. DOI: 10.1210/jcem.75.6.1464654. PMID: 1464654.
25. Hua W., Christianson T., Rougeot C., Rochefort H., Clinton G.M. SKOV3 ovarian carcinoma cells have functional estrogen receptor but are growth-resistant to estrogen and antiestrogens. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1995 Dec; 55 (3-4): 279-89. DOI: 10.1016/0960-0760(95)00187-5. PMID: 8541224.
26. Clinton G.M., Rougeot C., Derancourt J., Roger P., Defrenne A., et al. Estrogens increase the expression of fibulin-1, an extracellular matrix protein secreted by human ovarian cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996 Jan 9; 93 (1): 316-20. DOI: 10.1073/pnas.93.1.316. PMID: 8552629; PMCID: PMC40229.
27. Choi K.C., Kang S.K., Tai C.J., Auersperg N., Leung P.C. Estradiol up-regulates antiapoptotic Bcl-2 messenger ribonucleic acid and protein in tumorigenic ovarian surface epithelium cells. *Endocrinology*. 2001 Jun; 142 (6): 2351-60. DOI: 10.1210/endo.142.6.8144. PMID: 11356682.
28. Kimura A., Ohmichi M., Kawagoe J., Kyo S., Mabuchi S., et al. Induction of hTERT expression and phosphorylation by estrogen via Akt cascade in human ovarian cancer cell lines. *Oncogene*. 2004 Jun 3; 23 (26): 4505-15. DOI: 10.1038/sj.onc.1207582. PMID: 15048073.
29. Russo J., Hasan Lareef M., Balogh G., Guo S., Russo I.H. Estrogen and its metabolites are carcinogenic agents in human breast epithelial cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2003 Oct; 87 (1): 1-25. DOI: 10.1016/s0960-0760(03)00390-x. PMID: 14630087.
30. Guo R.X., Wei L.H., Tu Z., Sun P.M., Wang J.L., et al. 17 beta-estradiol activates PI3K/Akt signaling pathway by estrogen receptor (ER)-dependent and ER-independent mechanisms in endometrial cancer cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2006 Apr; 99 (1): 9-18. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2005.11.013. Epub 2006 Mar 29. PMID: 16567092.
31. Ho S.M. Estrogen, progesterone and epithelial ovarian cancer. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003 Oct 7; 1: 73. DOI: 10.1186/1477-7827-1-73. PMID: 14577831; PMCID: PMC239900.
32. Воробйова Л.І., Свінціцький В.С., Ткаля Ю.Г. Гормональний канцерогенез та обґрунтування застосування гормональної терапії в лікуванні хворих на рак яєчника (огляд літератури). *Клінічна онкологія*. 2013; 1 (9): 56-64.
33. Кондратюк В.К. Імуногістохімічні особливості рецепторного апарату та регуляторів апоптозу пухлиноподібних процесів яєчників. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2008; 1: 53-55.
34. García-Velasco A., Mendiola C., Sánchez-Muñoz A., Ballestin C., Colomer R., et al. Prognostic value of hormonal receptors, p53, ki67 and HER2/neu expression in epithelial ovarian carcinoma. *Clin. Transl. Oncol.* 2008 Jun; 10 (6): 367-71. DOI: 10.1007/s12094-008-0213-x. PMID: 18558584.
35. Карташов С.М. Гормонально-метаболические особенности развития рака яєчников у женщин группы риска. *Медицина сегодня и завтра*. 2000; 2: 103-105.
36. Buchynska L.G., Iurchenko N.P., Grinkevych V.M., Nesina I.P., Chekhun S.V., et al. Expression of the estrogen and progesterone receptors as prognostic factor in serous ovarian cancers. *Exp. Oncol.* 2009 Mar; 31 (1): 48-51. PMID: 19300417.
37. Burges A., Brüning A., Dannenmann C., Blankenstein T., Jeschke U., et al. Prognostic significance of estrogen receptor alpha and beta expression in human serous carcinomas of the ovary. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2010 Mar; 281 (3): 511-7. DOI: 10.1007/s00404-009-1185-y. Epub 2009 Jul 29. PMID: 19639330.
38. Halon A., Materna V., Drag-Zalesinska M., Nowak-Markwitz E., Gansukh T., et al. Estrogen receptor alpha expression in ovarian cancer predicts longer overall survival. *Pathol. Oncol. Res.* 2011 Sep; 17 (3): 511-8. DOI: 10.1007/s12253-010-9340-0. Epub 2011 Jan 6. PMID: 21207255; PMCID: PMC3158974.
39. Liu N., Wang X., Sheng X. The clinicopathological characteristics of 'triple-negative' epithelial ovarian cancer. *J. Clin. Pathol.* 2010 Mar; 63 (3): 240-3. DOI: 10.1136/jcp.2009.071985. PMID: 20203223.
40. Chien C.H., Wang F.F., Hamilton T.C. Transcriptional activation of c-myc proto-oncogene by estrogen in human ovarian cancer cells. *Mol. Cell Endocrinol.* 1994 Feb; 99 (1): 11-9. DOI: 10.1016/0303-7207(94)90140-6. PMID: 8187952.
41. Howell A., Cuzick J., Baum M., Buzdar A., Dowsett M., et al. ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005 Jan 1-7; 365 (9453): 60-2. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17666-6. PMID: 15639680.
42. del Carmen M.G., Fuller A.F., Matulonis U., Horick N.K., Goodman A., et al. Phase II trial of anastrozole in women with asymptomatic müllerian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2003 Dec; 91 (3): 596-602. DOI: 10.1016/j.ygyno.2003.08.021. PMID: 14675683.
23. O'Donnell A.J., Macleod K.G., Burns D.J., Smyth J.F., Langdon S.P. Estrogen receptor-alpha mediates gene expression changes and growth response in ovarian cancer cells exposed to estrogen. *Endocr. Relat. Cancer*. 2005 Dec; 12 (4): 851-66. DOI: 10.1677/erc.1.01039. PMID: 16322326.
24. Galtier-Dereure F., Capony F., Maudelonde T., Rochefort H. Estradiol stimulates cell growth and secretion of procathepsin D and a 120-kilodalton protein in the human ovarian cancer cell line BG-1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992 Dec; 75 (6): 1497-502. DOI: 10.1210/jcem.75.6.1464654. PMID: 1464654.
25. Hua W., Christianson T., Rougeot C., Rochefort H., Clinton G.M. SKOV3 ovarian carcinoma cells have functional estrogen receptor but are growth-resistant to estrogen and antiestrogens. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1995 Dec; 55 (3-4): 279-89. DOI: 10.1016/0960-0760(95)00187-5. PMID: 8541224.
26. Clinton G.M., Rougeot C., Derancourt J., Roger P., Defrenne A., et al. Estrogens increase the expression of fibulin-1, an extracellular matrix protein secreted by human ovarian cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996 Jan 9; 93 (1): 316-20. DOI: 10.1073/pnas.93.1.316. PMID: 8552629; PMCID: PMC40229.
27. Choi K.C., Kang S.K., Tai C.J., Auersperg N., Leung P.C. Estradiol up-regulates antiapoptotic Bcl-2 messenger ribonucleic acid and protein in tumorigenic ovarian surface epithelium cells. *Endocrinology*. 2001 Jun; 142 (6): 2351-60. DOI: 10.1210/endo.142.6.8144. PMID: 11356682.
28. Kimura A., Ohmichi M., Kawagoe J., Kyo S., Mabuchi S., et al. Induction of hTERT expression and phosphorylation by estrogen via Akt cascade in human ovarian cancer cell lines. *Oncogene*. 2004 Jun 3; 23 (26): 4505-15. DOI: 10.1038/sj.onc.1207582. PMID: 15048073.
29. Russo J., Hasan Lareef M., Balogh G., Guo S., Russo I.H. Estrogen and its metabolites are carcinogenic agents in human breast epithelial cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2003 Oct; 87 (1): 1-25. DOI: 10.1016/s0960-0760(03)00390-x. PMID: 14630087.
30. Guo R.X., Wei L.H., Tu Z., Sun P.M., Wang J.L., et al. 17 beta-estradiol activates PI3K/Akt signaling pathway by estrogen receptor (ER)-dependent and ER-independent mechanisms in endometrial cancer cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2006 Apr; 99 (1): 9-18. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2005.11.013. Epub 2006 Mar 29. PMID: 16567092.
31. Ho S.M. Estrogen, progesterone and epithelial ovarian cancer. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003 Oct 7; 1: 73. DOI: 10.1186/1477-7827-1-73. PMID: 14577831; PMCID: PMC239900.
32. Vorobyova L.I., Svintsitskiy V.S., Tkalia Yu.H. Hormonalnyi kantserohenez ta obgruntuuvannya zastosuuvannya hormonalnoyi terapiyi u likuvanni khvorykh na rak yayechnyka (ohljad literatury). *Klinichna onkologiya*. 2013; 1 (9): 56-64.
33. Kondratiuk V.K. Imunohistokhimichni osoblyvosti retseptornoho aparatu ta rehulyatoriv apoptozu pukhlynopodibnykh protsesiv yayechnykv. *Aktualni pytannya pediatriyi, akusherstva ta hinekologiyi*. 2008; 1: 53-55.
34. García-Velasco A., Mendiola C., Sánchez-Muñoz A., Ballestin C., Colomer R., et al. Prognostic value of hormonal receptors, p53, ki67 and HER2/neu expression in epithelial ovarian carcinoma. *Clin. Transl. Oncol.* 2008 Jun; 10 (6): 367-71. DOI: 10.1007/s12094-008-0213-x. PMID: 18558584.
35. Kartashov S.M. Hormonalno-metabolichni osoblyvosti rozvytku raku yayechnykv u zhynok hrupy ryzyku. *Medytsyna siohodni ta zavtra*. 2000; 2: 103-105.
36. Buchynska L.G., Iurchenko N.P., Grinkevych V.M., Nesina I.P., Chekhun S.V., et al. Expression of the estrogen and progesterone receptors as prognostic factor in serous ovarian cancers. *Exp. Oncol.* 2009 Mar; 31 (1): 48-51. PMID: 19300417.
37. Burges A., Brüning A., Dannenmann C., Blankenstein T., Jeschke U., et al. Prognostic significance of estrogen receptor alpha and beta expression in human serous carcinomas of the ovary. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2010 Mar; 281 (3): 511-7. DOI: 10.1007/s00404-009-1185-y. Epub 2009 Jul 29. PMID: 19639330.
38. Halon A., Materna V., Drag-Zalesinska M., Nowak-Markwitz E., Gansukh T., et al. Estrogen receptor alpha expression in ovarian cancer predicts longer overall survival. *Pathol. Oncol. Res.* 2011 Sep; 17 (3): 511-8. DOI: 10.1007/s12253-010-9340-0. Epub 2011 Jan 6. PMID: 21207255; PMCID: PMC3158974.
39. Liu N., Wang X., Sheng X. The clinicopathological characteristics of 'triple-negative' epithelial ovarian cancer. *J. Clin. Pathol.* 2010 Mar; 63 (3): 240-3. DOI: 10.1136/jcp.2009.071985. PMID: 20203223.
40. Chien C.H., Wang F.F., Hamilton T.C. Transcriptional activation of c-myc proto-oncogene by estrogen in human ovarian cancer cells. *Mol. Cell Endocrinol.* 1994 Feb; 99 (1): 11-9. DOI: 10.1016/0303-7207(94)90140-6. PMID: 8187952.
41. Howell A., Cuzick J., Baum M., Buzdar A., Dowsett M., et al. ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005 Jan 1-7; 365 (9453): 60-2. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17666-6. PMID: 15639680.
42. del Carmen M.G., Fuller A.F., Matulonis U., Horick N.K., Goodman A., et al. Phase II trial of anastrozole in women with asymptomatic müllerian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2003 Dec; 91 (3): 596-602. DOI: 10.1016/j.ygyno.2003.08.021. PMID: 14675683.

## ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

43. Papadimitriou C.A., Markaki S., Siapkarakas J., Vlachos G., Efstathiou E., et al. Hormonal therapy with letrozole for relapsed epithelial ovarian cancer. Long-term results of a phase II study. *Oncology*. 2004; 66 (2): 112-7. DOI: 10.1159/000077436. PMID: 15138362.
44. Bowman A., Gabra H., Langdon S.P., Lessells A., Stewart M., et al. CA125 response is associated with estrogen receptor expression in a phase II trial of letrozole in ovarian cancer: identification of an endocrine-sensitive subgroup. *Clin. Cancer Res.* 2002 Jul; 8 (7): 2233-9. PMID: 12114425.
45. Smyth J.F., Gourley C., Walker G., MacKean M.J., Stevenson A., et al. Antiestrogen therapy is active in selected ovarian cancer cases: the use of letrozole in estrogen receptor-positive patients. *Clin. Cancer Res.* 2007 Jun 15; 13 (12): 3617-22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2878. PMID: 17575226.
46. Kavanagh J.J., Hu W., Fu S.Q., Deavers M.T., Moore C., et al. Anti-tumor activity of letrozole in patients with recurrent advanced low malignant potential or low grade serous ovarian tumors. *J. Clin. Oncol.* (2007 ASCO Annual Meeting Proceedings, Chicago, IL). 2007 June; 25 (18\_suppl.): 5582-5582. DOI: 10.1200/jco.2007.25.18\_suppl.5582.
47. Verma S., Alhayki M., Le T., et al. Phase II study of exemestane (E) in refractory ovarian cancer (ROC). *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (18\_suppl.): Abstract 5026.
48. Дудніченко А.С., Якімова Т.П., Карташов С.М. Рецепторний статус клітин яєчників в залежності від морфологічних особливостей та хіміотерапевтичного впливу. *Онкологія*. 2001; 3 (4): 271-4.
49. Arias-Pulido H., Smith H.O., Joste N.E., Bocklage T., Qualls C.R., et al. Estrogen and progesterone receptor status and outcome in epithelial ovarian cancers and low malignant potential tumors. *Gynecol. Oncol.* 2009 Sep; 114 (3): 480-5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.05.045. Epub 2009 Jun 27. PMID: 19560192; PMCID: PMC2756056.
43. Papadimitriou C.A., Markaki S., Siapkarakas J., Vlachos G., Efstathiou E., et al. Hormonal therapy with letrozole for relapsed epithelial ovarian cancer. Long-term results of a phase II study. *Oncology*. 2004; 66 (2): 112-7. DOI: 10.1159/000077436. PMID: 15138362.
44. Bowman A., Gabra H., Langdon S.P., Lessells A., Stewart M., et al. CA125 response is associated with estrogen receptor expression in a phase II trial of letrozole in ovarian cancer: identification of an endocrine-sensitive subgroup. *Clin. Cancer Res.* 2002 Jul; 8 (7): 2233-9. PMID: 12114425.
45. Smyth J.F., Gourley C., Walker G., MacKean M.J., Stevenson A., et al. Antiestrogen therapy is active in selected ovarian cancer cases: the use of letrozole in estrogen receptor-positive patients. *Clin. Cancer Res.* 2007 Jun 15; 13 (12): 3617-22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2878. PMID: 17575226.
46. Kavanagh J.J., Hu W., Fu S.Q., Deavers M.T., Moore C., et al. Anti-tumor activity of letrozole in patients with recurrent advanced low malignant potential or low grade serous ovarian tumors. *J. Clin. Oncol.* (2007 ASCO Annual Meeting Proceedings, Chicago, IL). 2007 June; 25 (18\_suppl.): 5582-5582. DOI: 10.1200/jco.2007.25.18\_suppl.5582.
47. Verma S., Alhayki M., Le T., et al. Phase II study of exemestane (E) in refractory ovarian cancer (ROC). *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (18\_suppl.): Abstract 5026.
48. Dudnichenko A.S., Yakimova T.P., Kartashov R.M. Retseptorny status klityn yaeychnykiv zalezhno vid morfolohichnykh osoblyvostey ta khimioterapevtychno vplyvu. *Onkolojiya*. 2001; 3 (4): 271-4.
49. Arias-Pulido H., Smith H.O., Joste N.E., Bocklage T., Qualls C.R., et al. Estrogen and progesterone receptor status and outcome in epithelial ovarian cancers and low malignant potential tumors. *Gynecol. Oncol.* 2009 Sep; 114 (3): 480-5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.05.045. Epub 2009 Jun 27. PMID: 19560192; PMCID: PMC2756056.

### ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTORS

#### Міхановський Олександр Альбертович

Завідувач відділення онкологічної гінекології, провідний науковий співробітник відділу онкологічної хірургії групи онкологічної гінекології ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

Д-р мед. наук, професор.

82, вул. Пушкінська, м. Харків, 61024, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-5156-6958](https://orcid.org/0000-0002-5156-6958)

#### Харченко Юлія Володимирівна

Старший науковий співробітник відділу онкологічної хірургії групи онкологічної гінекології ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

Канд. мед. наук.

82, вул. Пушкінська, м. Харків, 61024, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0003-2008-8356](https://orcid.org/0000-0003-2008-8356)

#### Mikhanovskiy Oleksandr Albertovych

Head of the department of oncological gynecology, leading researcher department of oncological surgery group of oncological gynecology, SI "Institute of medical radiology and oncology named after S.P. Grygoriev of the NAMS of Ukraine".

MD, professor.

82, Pushkinska st., Kharkiv, 61024, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-5156-6958](https://orcid.org/0000-0002-5156-6958)

#### Kharchenko Yulia Volodymyrivna

Senior researcher, department of oncological surgery, group of oncological gynecology, SI "Institute of medical radiology and oncology named after S.P. Grygoriev of the NAMS of Ukraine".

PhD.

82, Pushkinska st., Kharkiv, 61024, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0003-2008-8356](https://orcid.org/0000-0003-2008-8356)

### КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

#### Міхановський Олександр Альбертович

82, вул. Пушкінська, м. Харків, 61024, Україна.

Тел.: +380 (67) 577 93 07.

E-mail: [alexmihanovskij1960@gmail.com](mailto:alexmihanovskij1960@gmail.com)

DOI: 10.32902/2663-0338-2023-2-46-53